

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: 0 454 060 A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

11

21 Anmeldenummer: 91106519.1

51 Int. Cl. 5: C07D 239/96, A61K 31/505

22 Anmeldetag: 23.04.91

30 Priorität: 24.04.90 DD 340025
24.04.90 DD 340026
24.04.90 DD 340027
24.04.90 DD 340029
24.04.90 DD 340032
24.04.90 DD 340035

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.10.91 Patentblatt 91/44

44 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

71 Anmelder: ARZNEIMITTELWERK DRESDEN
GmbH
Wilhelm-Pieck-Strasse 35
D-8122 Radebeul(DE)

72 Erfinder: Leistner, Siegfried, Dr. sc.
Klingenthaler Strasse 1
D-7042 Leipzig(DE)
Erfinder: Gütschow, Michael, Dr. Dipl.-Bloch.
Leninstrasse 261
D-7039 Leipzig(DE)
Erfinder: Drössler, Karl, Dr. sc.
Weissdornstrasse 56/601
D-7062 Leipzig(DE)
Erfinder: Vieweg, Helmut, Dr.

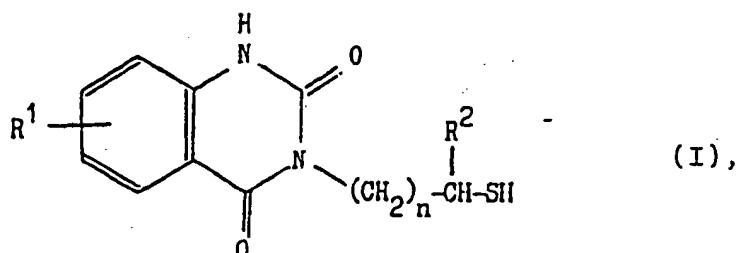
In den Grundmatten 36
W-7888 Rheinfelden(DE)
Erfinder: Wagner, Günther, Prof. Dr. sc.
Störmthaler Strasse 9
D-7027 Leipzig(DE)
Erfinder: Strohscheidt, Thomas
Salomon-Strasse 16
D-7010 Leipzig(DE)
Erfinder: Lohmann, Dieter, Dr. sc.
Hoflössnitzstrasse 30
D-8122 Radebeul(DE)
Erfinder: Laban, Gunter, Dr.
Budapester Strasse 45/038
D-8010 Dresden(DE)
Erfinder: Ambrosius, Héwart, Prof. Dr. sc. Dr.
h.c.
Ferdinand-Lasalle-Strasse 15
D-7010 Leipzig(DE)
Erfinder: Siegling, Angela, Dipl.-Päd.
Schulstrasse 14
D-9535 Weissbach(DE)

74 Vertreter: Patentanwälte Beetz sen. - Beetz
jun. Timpe - Siegfried - Schmitt-Fumian-
Mayr
Steinsdorfstrasse 10
D-8000 München 22(DE)

52 3-(Mercaptoalkyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dione, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen.

EP 0 454 060 A1

57 Die Erfindung betrifft 3-(Mercaptoalkyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dione der Formel I,



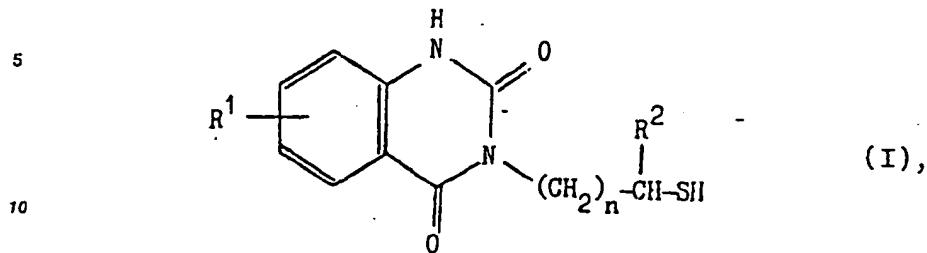
worin bedeuten:

- R¹ Wasserstoff, 6-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom oder 6,7-Dimethoxy,
- R² Wasserstoff oder Methyl
- und
- n 1 oder 2,

einschließlich ihrer Salze und Tautomeren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch vorteilhafte immunstimulierende bzw. immunrestaurative sowie antivirale Wirksamkeit aus, so daß sie günstig in der Human- und Veterinärmedizin zur Behandlung von Immunerkrankungen und Virusinfektionen eingesetzt werden können.

Die Erfindung betrifft 3-(Mercaptoalkyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel I,



worin bedeuten:

15 R¹ Wasserstoff, 6-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom oder 6,7-Dimethoxy,
 R² Wasserstoff oder Methyl
 und
 n 1 oder 2,
 sowie deren Tautomere und Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen,
 20 insbesondere zur Behandlung von Immunerkrankungen und/oder Virusinfektionen bei Mensch und Tier.
 Verbindungen der allgemeine Formel I sind in der Fach- und Patentliteratur bislang noch nicht beschrieben.

Es sind bereits Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln mit immunstimulierender und/oder immunrestaurativer Wirkung bekannt, die einen niedermolekularen Wirkstoff enthalten. Als Arzneimittel werden 25 derzeit vor allem Levamisol-hydrochlorid und Inosin-benzoat verwendet.

Andere Wirkstoffe, wie NPT 15 392 (Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-hypoxanthin), Azimexon und Dithiocarbum, weisen ebenfalls immunstimulierende und/oder immunrestorative Wirkungen auf. Arzneimittel, die diese letztgenannten Wirkstoffe enthalten, sind jedoch bisher nicht eingeführt.

Eine Standardisierung von bekannten und neuartigen Wirkstoffen, die im Sinne einer Stimulierung 30 und/oder Restaurierung auf das Immunsystem wirken, ist derzeit nur schwer möglich. Das ergibt sich einmal aus der Komplexität des Immunsystems mit seinen vielfältigen Regulations- und Gegenregulationsmechanismen und hängt zum anderen auch mit fehlenden, international verbindlich vereinbarten Versuchsbedingungen bei Labortieren bzw. ebensolchen Bedingungen für klinische Untersuchungen am Menschen zusammen.

35 Ferner werden die eingangs erwähnten Wirkstoffe hinsichtlich ihres immunstimulierenden und/oder immunrestaurierenden Wirkungsmechanismus weiterhin vertieft untersucht.

Einer umfassenden Vergleichbarkeit immunstimulierend und/oder immunrestaurierend wirkender Verbindungen steht auch die unterschiedliche Beeinflussung der verschiedenen immunkompetenten Zellen durch die betreffenden Wirkstoffe entgegen, woraus sich eine nicht gleichartige Einflussnahme auf spezifische und 40 unspezifische Abwehrmechanismen ergibt.

So wirkt zum Beispiel Levamisol-hydrochlorid vorwiegend immunrestaurierend bei immunsupprimierten Organismen. Bei nur geringem Einfluß auf die humorale Antwort werden vorwiegend T-Zellen stimuliert. Eine Aktivierung unspezifischer Abwehrmechanismen ist durch Stimulierung der Phagozytose sowie der Proliferation und Bakterizide von Makrophagen gegeben.

45 Inosin-benzoat dagegen zeigt vor allem ein immunstimulierende Wirkung unter anderem durch Steigerung der humoralen Immunantwort. Die Proliferation und Differenzierung der T-Lymphozyten werden ebenso gesteigert wie die über Lymphokin-Induktion vermittelte Makrophagenfunktion.

Trotz der erzielten Fortschritte auf dem Gebiet der Entwicklung von immunstimulierend und/oder immunrestaurierend wirkenden Substanzen weisen die wenigen bislang bekannten Verfahren zur Bereitstellung 50 derartiger Arzneistoffe Nachteile auf. So ruft das durch Diastereomerentrennung des racemischen Tetramisolhydrochlorids erhältliche optische Isomer Levamisol-hydrochlorid nach oraler Applikation beim Menschen einen bittermetallischen Geschmack hervor und kann zum Erbrechen, Nausea, Leukopenie und Agranulozytose führen. Weiterhin weist Levamisolhydrochlorid eine bemerkenswerte Abhängigkeit in der Wirkung von genetischen Faktoren, Alter und Geschlecht der Patienten auf.

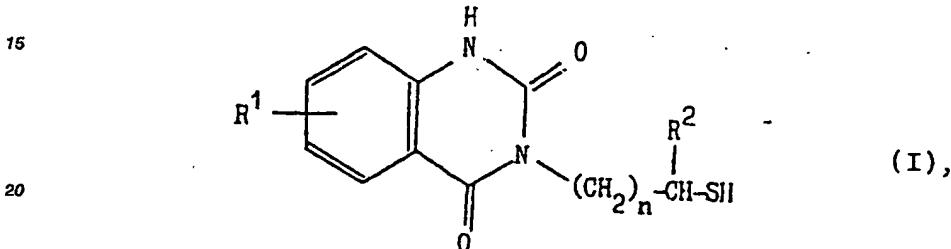
55 Das in relativ hohen Dosen zu verabreichende Inosin-benzoat (50 mg/kg•d) kann zum Erbrechen, Hyperurikämie und Haematokritanstieg führen. Beim Azimexon werden Kopfschmerz, Erbrechen, Hb- und Erythrozyten-Abnahme als Nebenwirkung beobachtet. Gründe für die genannten Nachteile sind in der Art der bisher verwendeten Wirkstoffe zu suchen.

Es besteht daher ein Bedürfnis, Arzneimittel zur Behandlung von Immunenerkrankungen und/oder Virusinfektionen bei Mensch und Tier zu entwickeln sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Insbesondere besteht ein Bedürfnis nach neuen Arzneimitteln mit immunstimulierender und/oder immunrestaurativer Wirkung für Mensch und Tier, die zu einer erhöhten spezifischen und unspezifischen Abwehrlage führen.

5 Die Erfindung hat die Aufgabe, neue chemische Substanzen aufzufinden, die immunstimulierende und/oder immunrestaurative und/oder antivirale Wirkungen besitzen, wenn sie dem menschlichen oder einem tierischen Körper zugeführt werden. Es ist weiter die Aufgabe dieser Erfindung, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen als auch entsprechender Arzneimittel zu entwickeln, welche diese Verbindungen enthalten.

10 Die Aufgabe wird anspruchsgemäß gelöst. Die abhängigen Ansprüche betreffen vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen 3-(Mercaptoalkyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dione besitzen die allgemeine Formel I,



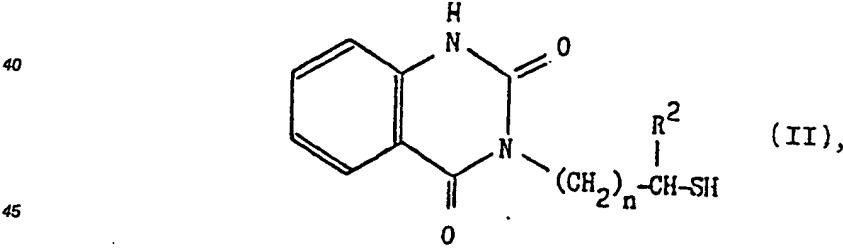
worin bedeuten:

25 R¹ Wasserstoff, 6-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom oder 6,7-Dimethoxy,
R² Wasserstoff oder Methyl
und
n 1 oder 2.

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch geeigneten Salze verstanden, besonders die Alkali- und Ammoniumsalze, sowie auch ihre Tautomeeren.

30 Die Verbindungen der Formel I sind neue chemische Substanzen mit immunstimulierenden und/oder immunrestaurativen und/oder antiviralen Wirkungen aufgrund deren sie in der Human- und Veterinärmedizin vorteilhaft einsetzbar sind.

35 Von den Verbindungen der allgemeinen Formel I sind als besondere Ausführungsform der Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formel II hervorzuheben,



worin R² und n die oben genannten Bedeutungen besitzen,

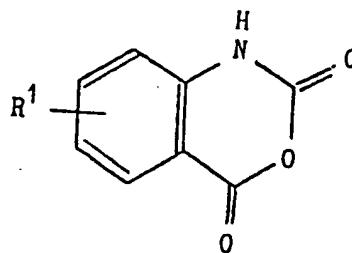
und hierunter insbesondere das 3-(Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

50 Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowohl als solche als auch in ihrer tautomeren Form vorliegen, ferner auch als Salze, insbesondere pharmazeutisch unbedenkliche Alkali- oder Ammoniumsalze.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II sind gekennzeichnet durch folgende Verfahrensweisen:

55 (A) Umsetzung von 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dionen der allgemeinen Formel III,

5

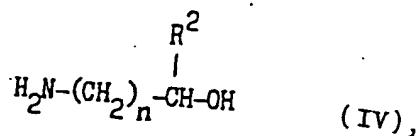


(III),

10

worin R¹ dasselbe wie oben bedeutet,
mit einem Aminoalkanol der allgemeinen Formel IV,

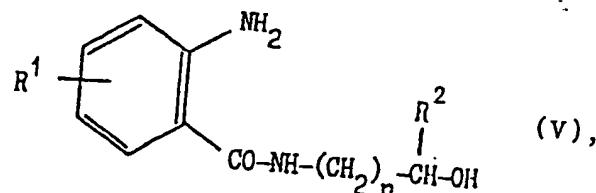
15



20

worin R² und n dasselbe wie oben bedeuten,
vorzugsweise in einem wäßrigen Reaktionsmilieu, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel V,

25

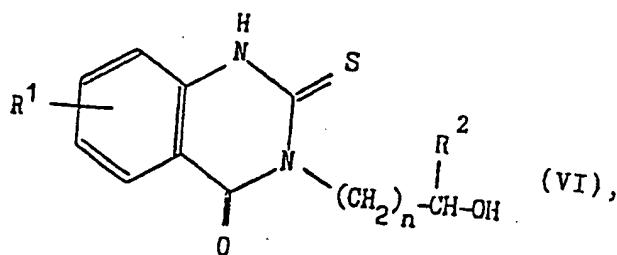


30

worin R¹, R² und n dasselbe wie oben bedeuten,

- Zugabe einer Reaktionslösung aus einem C₁-3-Alkanol, Schwefelkohlenstoff und Natrium- oder Kaliumhydroxid bzw. Natrium- oder Kaliumxanthogenat,
- Erhitzen des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bis zum Rückfluß,
- Abkühlen und Ansäuern des Reaktionsgemisches,
- Erhitzen der erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VI,

40



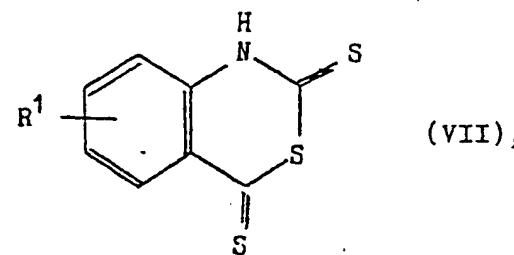
45

worin R¹, R² und n dasselbe wie oben bedeuten,
mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser
Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure,
oder (B)

oder
(B)

- Erhitz n von 4H-3,1-Benzothiazin-2,4(1H)-dithionen der allgemeinen Formel VII,

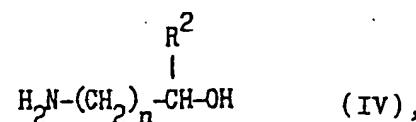
5



10

worin R¹ dasselbe wie oben bedeutet,
mit einem Aminoalkanol der allgemeinen Formel IV,

15

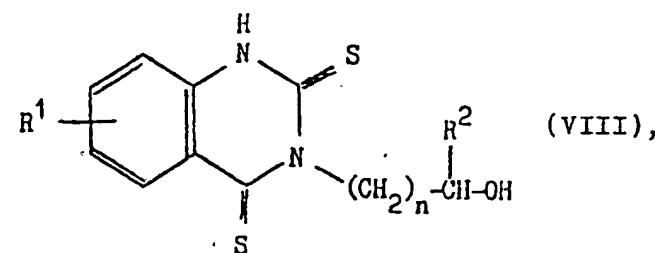


20

worin R² und n dasselbe wie oben bedeuten,
in einem polaren organischen Lösungsmittel unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII,

25

30



35

worin R¹, R² und n dasselbe wie oben bedeuten,

- Umsetzung der Verbindungen der Formel VIII in einem wässrig-alkanolischen Reaktionsmilieu in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie eines Alkalihydroxids oder Triethylamin, mit einem Alkyhalogenid der allgemeinen Formel IX,

40

R³-X (IX),

worin

R³ C₁₋₃-Alkyl

45

und

X Jod oder Brom

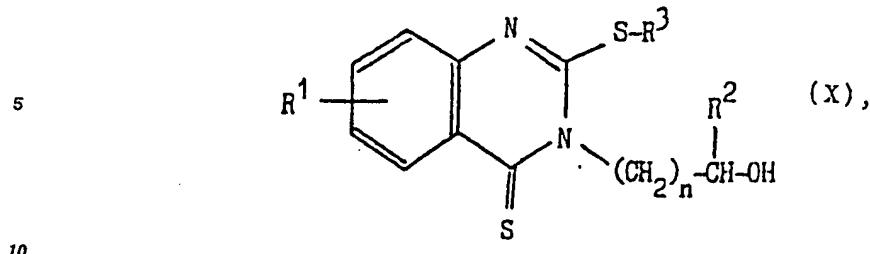
bedeuten,

vorzugsweise bei Raumtemperatur,

zu den Verbindungen der allgemeinen Formel X,

50

55



worin R^1 , R^2 , R^3 und n dasselbe wie oben bedeuten,
 - Umsetzung der Verbindungen der Formel X mit alkanolischer Mineralsäure, vorzugsweise absoluter ethanoischer Salzsäure, zu tricyclischen Chinazoliniumsalzen der allgemeinen Formel XI,

15

20

25

30

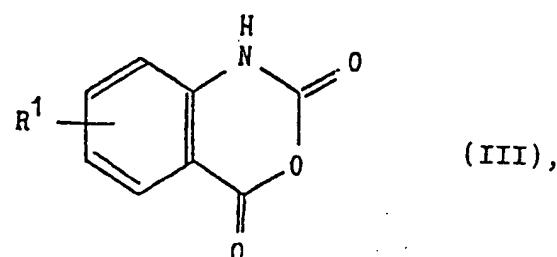
35

oder
(C)

worin
 R^1 , R^2 und n dasselbe wie oben bedeuten
 und
 Y ein Säureanion, vorzugsweise Chlor, darstellt,
 - Überführung der Verbindungen der Formel XI durch Behandlung in alkanolisch-wässriger Natronlauge, nachfolgende Filtration und Ansäuern des Filtrats mit verdünnter Mineralsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre Tautomeren
 oder
 (C)
 - Umsetzung von 2H-Benzoxazin-2,4(1H)-dionen der allgemeinen Formel III,

45

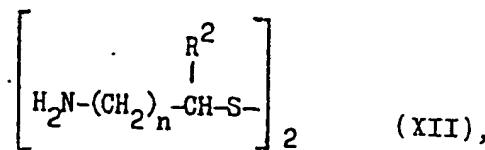
60



55

worin R^1 dasselbe wie oben bedeutet,
 mit Bis(aminoalkyl)-disulfanen der allgemeinen Formel XII,

5

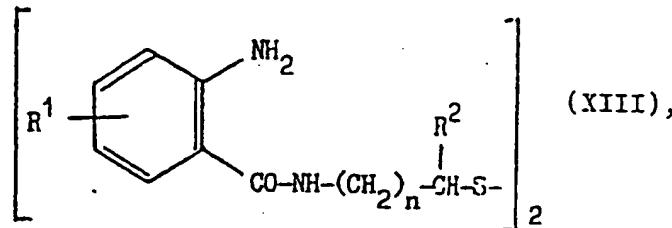


10

worin R^2 und n dasselbe wie oben bedeuten,
oder deren Salzen, vorzugsweise den Dihydrochloriden, in einem Lösungsmittel zu Verbindungen
der allgemeinen Formel XIII,

15

20



25

worin R^1 , R^2 und n dasselbe wie oben bedeuten,
- Umsetzung der Verbindungen der Formel XIII mit Chlorameisensäurealkylestern der allgemeinen
Formel XIV,

30

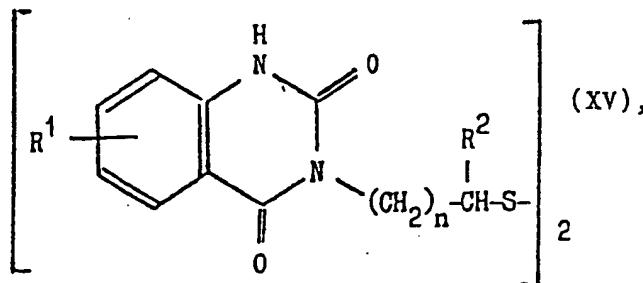
Cl-COOR^4 (XIV),

35

worin R^4 C_{1-3} -Alkyl bedeutet,
in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch zu Verbindungen der allgemeinen Formel XV,

35

40



45

worin R^1 , R^2 und n dasselbe wie oben bedeuten,
und

- Überführung der Verbindungen der Formel XV, gegebenenfalls nach Reinigung und Trocknung, in
einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch mit naszierendem Wasserstoff in die Verbindun-
gen der allgemeinen Formel I oder ihre Tautomeren

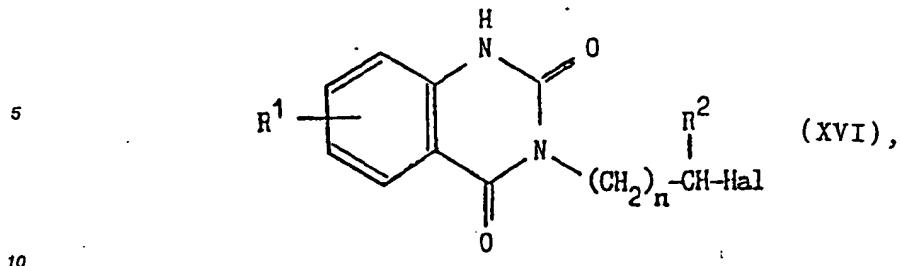
oder

(D)

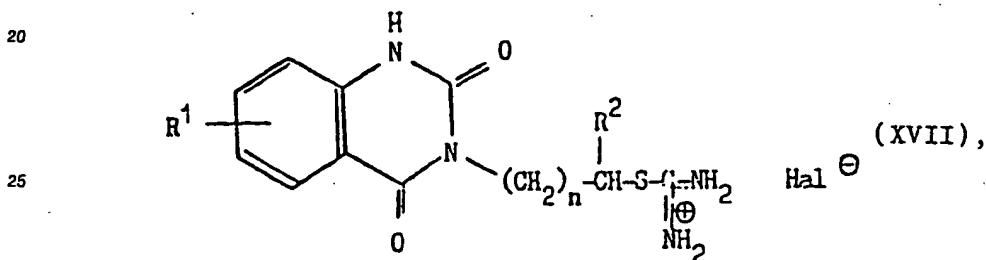
50

- Umsetzung von 3-(Haloalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3-tetrahydrochinazolinen der allgemeinen Formel XVI,

55



worin
 R¹, R² und n dasselbe wie oben bedeuten
 und
 15 Hal Chlor oder Brom darstellt,
 mit Thioharnstoff, vorzugsweise im Temperaturbereich von 80 bis 150 °C, zu den S-[ω -(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-alkyl]-isothiuroniumhalogeniden der allgemeinen Formel XVII,



30 worin R¹, R², n und Hal dasselbe wie oben bedeuten,
 und
 - Überführung der Verbindungen der Formel XVII, gegebenenfalls nach ihrer Abtrennung, mit
 Alkalilauge in die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre Tautomeren,
 vorzugsweise in Gegenwart eines Schutzgases, wie Stickstoff, und vorteilhaft im Temperaturbereich
 35 von -10 bis +15 °C,
 sowie gegebenenfalls Überführung der nach den Verfahrensweisen A-D erhaltenen Verbindungen der
 allgemeinen Formel I in Salze, vorzugsweise in pharmazeutisch unbedenkliche Salze, wie die Alkalosalze
 oder Ammoniumsalze.

40 Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die unter (A) bis (D) beschriebenen Verfahren in
 weiteren Grenzen variiert werden.

45 So können die nach dem Verfahren (A) aus den Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen
 Formel VI mit konzentrierten Mineralsäuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser
 Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure, resultierenden Feststoffgemische abgetrennt und
 nachfolgend durch Erhitzen in verdünnten Mineralsäuren in die Verbindungen der allgemeinen Formel I
 oder deren Tautomere übergeführt werden.

50 Weitere Ausführungsformen der Erfindung können beispielsweise bei der Durchführung des Verfahrens
 (D) darin bestehen,

- daß die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI mit Thioharnstoff in einem
 Molverhältnis von 1:1 bis 1:3 erfolgt,
- daß zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVII die Reaktionspartner in einem
 protischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methylglykol oder Butan-1-ol, vorzugsweise unter Rückfluß,
 umgesetzt werden,
- daß bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI, insbesondere, wenn diese
 reaktionsträge sind, im Vakuum gearbeitet wird,
- daß die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVII zu den Verbindungen der
 allgemeinen Formel I in wäßriger oder wäßrig-ethanolischer Alkalilauge, insbesondere Natronlauge mit
 einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 mol/l und vorzugsweise 0,25 mol/l, und gegebenenfalls unter
 Röhren erfolgt, und/oder

- daß die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVII zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I unter einer Schutzgas-Atmosphäre, vorteilhaft unter Stickstoff, durchgeführt wird, was auch bei der Umkristallisation der Verbindungen der allgemeinen Formel I vorteilhaft ist.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I auch so erfolgen, daß auf die Abtrennung

5 der Verbindungen der allgemeinen Formel XVII verzichtet wird, ansonsten jedoch die oben genannten Reaktionsbedingungen, sinngemäß angewandt, eingehalten werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können entsprechend einer weiteren Ausführungsform der Erfindung in an sich bekannter Weise in ihre Salze, vorteilhaft die Alkali- oder Ammoniumsalze, übergeführt werden. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht in pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Immunerkrankungen und/oder Virusinfektionen bei Mensch und Tier, welche eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren Tautomere und/oder deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze, vorteilhaft die Alkali- oder Ammoniumsalze, und inerte, pharmazeutisch übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten.

10 15 Aufgrund der immunregulatorischen, immunstimulierenden und immunrestaurativen Eigenschaften der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind derartige pharmazeutische Zubereitungen, welche diese Verbindungen enthalten, insbesondere zur Behandlung von Immunerkrankungen bei Mensch und Tier geeignet.

15 20 Aufgrund der gleichzeitig vorhandenen antiviralen Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind derartige pharmazeutische Zubereitungen, welche diese Verbindungen enthalten, gleichzeitig zur Behandlung von Viruserkrankungen bei Mensch und Tier geeignet.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß die o.g. pharmazeutischen Zubereitungen insbesondere Verbindungen der allgemeinen Formel II wie oben definiert und/oder ihre Tautomere und/oder ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, besonders die Alkali- oder Ammoniumsalze, enthalten.

25 30 Ganz besonders bevorzugt sind solche pharmazeutischen Zubereitungen, welche als wirksamen Bestandteil die Verbindung 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion, ihr Tautomeres und/oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze dieser Verbindungen, besonders die Alkali- oder Ammoniumsalze, enthalten.

Cherbuliez et al. (Helv. chim. Acta 50 (1967) 1440 - 1452) haben drei Verbindungen, die unter die Definition der allgemeinen Formel VI dieser Erfindung fallen, zweistufig zu 2-(o-Carboxyphenylamino)-4,5-dihydrothiazolen beziehungsweise 5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin umgesetzt und strukturanalytisch (Elementaranalyse, ¹H-NMR, UV, IR) untersucht.

Pharmakologische Versuche

35 Wie bereits ausgeführt, besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere zur Behandlung von Immunerkrankungen und/oder Virusinfektionen bei Mensch und Tier.

Im folgenden sind die Ergebnisse über

40 - immunregulatorische,
- immunstimulierende,
- immunrestaurative und
- antivirale

Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen aufgeführt.

Der Nachweis einer immunregulatorischen Wirksamkeit wurde am Meerschweinchen (Albino-Koloniezucht) und u. a. mit Hilfe folgender Techniken geführt:

- Perkutaner Test zum Nachweis einer Kontaktüberempfindlichkeit vom verzögerten Typ (Effektor-T-Lymphozyten-Aktivität),
- Takatsy-Test zum Nachweis DNP-spezifischer Serumantikörper (humorale Immunantwort).

Der Nachweis immunstimulierender Effekte wurde weiterhin an der Maus (Inzuchtstamm CBA) und u. a. mit Hilfe folgender Nachweismethoden geführt:

- Plaque-Test zum Nachweis von SE-spezifischen IgM- und IgG-PBZ,
- Rosettentest.

Der Nachweis von immunrestaurativen Wirkungen erfolgte nach Schädigung des Immunsystems ebenfalls mittels

55 - Plaque-Test zum Nachweis von SE-spezifischen IgM- und IgG-PBZ sowie durch
- Rosettentest.

Der Nachweis der antiviralen Wirksamkeit erfolgte in vitro an Hühnerembryonalzellen mit Vertretern verschiedener Virusgruppen.

1. Untersuchungen zur immunregulatorischen Wirksamkeit

1.1 Perkutaner Test zum Nachweis einer Kontaktüberempfindlichkeit Die epikutane Applikation von Dinitrofluorbenzol (DNFB) führt beim Meerschweinchen

5 und bei der Maus zur Entwicklung einer verzögerten Überempfindlichkeit, eines Immunstatus, der an die klonale Vermehrung TNP-spezifischer T-Lymphozyten (T_{DNP-Ly}) gebunden ist. Erfolgt nach einer Latenzperiode von mindestens 5 Tagen eine erneute DNFB-Applikation, kommt es zu einer Freisetzung von Lymphokinen durch Reaktion mit den T_{DNP-Ly} dieses Hautbereiches und dadurch zu einer lokal begrenzten Entzündungsreaktion.

10 Sieben Tage nach der Immunisierung mit 1 %igem DNFB wurden die Flanken der Versuchstiere enthaart und durch Aufbringen je eines Tropfens 0,5 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,025 % und 0,01 %iger DNFB-Lösung getestet. Die noch positive Konzentration ist dem Grad der Sensibilisierung umgekehrt proportional. Die Testergebnisse ergeben sich aus Stärke und Anzahl der positiven Hautreaktionen, der Stimulierungsindex (SI) aus dem Vergleich der Test- und Kontrolltiere.

15 Die Substanzbehandlung erfolgte peroral. Mittels Schlundsonde wurde eine tägliche Dosis von 2 mg/kg Körpermasse als Suspension in Wasser gegeben. Behandlungsdauer: 1 Tag + 1 (ein Tag nach der Immunisierung) bis +6. Die Kontrolltiere erhielten nur die eingesetzte Lactose.

1.2 Takatsy-Test

Nach Immunisierung mit Dinitrofluorbenzol (DNFB) kommt es beim Meerschweinchen auch zur Bildung DNP-spezifischer humoraler Antikörper, die bevorzugt der IgG₁-Substanzklasse angehören.

20 14 Tage nach primärer epikutaler Applikation von DNFB wurde den Versuchstieren Blut durch Herzpunktion entnommen. Die Bestimmung der Antikörperkonzentration erfolgte nach einer von Takatsy beschriebenen Methode (Takatsy, G.: A new method for the preparation of serial dilutions in a quick and accurate way. Kiserletes Orvostudomany 2 (1950) 263 - 396). Als Indikatorzellen wurden TNP-beladene Schaferythrozyten verwendet (Kopplung nach Rittenberg und Pratt; Rittenberg, M. B. and Pratt, K. L.: Antitrinitrophenyl (TNP) plaque assay. Primary response of BALB/c mice to soluble and particulate immunogen. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 132 (1969) 575 - 579).

1.3 Ergebnisse

Sensibilisierungsgrad (%) und Serumantikörperkonzentration (AK-Titer-Differenz) gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe (Screening-Werte)

30

35

40

45

50

55

5	Verbindung gemäß Beispiel	Kontaktdermatitis (Kontrolle: 100)		DNP-spezifische Antikörper
		24-Stunden-Reaktion	48-Stunden-Reaktion	
10	6	70	40	- 1,5
	7	230		+ 1,8
15	12	120	130	+ 0,3
	13	120	130	± 0
	8	100	115	± 0
20	5	150	120	- 0,6
	3	100		+ 1,0
	2	180		± 0
25	14a	60	60	- 1,9
	14b	105	100	+ 2,2
30	14c	90	105	± 0
	14d	100	150	± 0
	14e	100		± 0
35	Aus den Werten wird deutlich, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I einen gut nachweisbaren Effekt auf die Effektor-T-Lymphozyten-abhängige verzögerte Überempfindlichkeit haben. Kontaktdermatitis-Werte ab 120 (≈ 20 % Steigerung gegenüber der Kontrolle) bzw. unter 80 werden als Nachweis eines stimulatorischen bzw. suppressorischen Effektes angesehen.			
40	Antikörpertiter-Differenzen von > +1 bzw. <-1 verdeutlichen den stimulatorischen bzw. suppressorischen Effekt der Substanzen auf die humorale Immunantwort.			

2. Untersuchungen zur immunstimulierenden Wirkung

2.1 Plaque-Test zum Nachweis von SE-spezifischen IgM- und IgG-PBZ

Zur Prüfung immunstimulierender Effekte wurde u. a. auch der Einfluß von Verbindungen der allgemeinen Formel I auf die humorale Immunantwort an Mäusen des Inzuchttamms CBA und mittels Hämolys-Plaque-Test (HPT) untersucht. Diese Technik erlaubt die quantitative und getrennte Erfassung IgM- und IgG-Antikörper produzierender Zellen (= Plaque bildende Zellen; PBZ). Die Immunisierung mit Schaferythrozyten (SE) erfolgte am Tag 0, die Substanzapplikation (Tagesdosis $1 \cdot 10^{-5}$ mol/kg Körpermasse; peroral) an den Tagen -1 bis +3 (zur Erfassung der IgM-PBZ) bzw. an den Tagen +1 bis +5 (zur Erfassung der IgG-PBZ).

2.2 Ergebnisse:

Durch tägliche und über 5 Tage gehende Gabe von 2,0 mg der Verbindung gemäß Beispiel 1 pro kg Körpermasse konnte die Zahl der IgM-PBZ auf einen Durchschnittswert von 352 % im Vergleich zur Kontrolle (100 %) gesteigert werden. Die gleiche Form der Behandlung führte zu einer Erhöhung der IgG-PBZ auf 497 % (Kontrolle: 100 %). In beiden Fällen erwies sich die Differenz zur Kontrolle im t-Test mit $p < 0,001$ als signifikant. Es wird deutlich, daß ein über 5 Tage gehende tägliche Behandlung mit der Verbindung gemäß Beispiel 1 bei der CBA-Maus eine hochsignifikante Steigerung SE-spezifischer IgM- und IgG-PBZ hervorruft.

2.3 Rosettentest (SE-spezifische Rosetten)

Nach der BURNET'schen Theorie tragen die Lymphozyten auf ihrer Oberfläche Immunglobulin-Rezeptoren, die gegen ein bestimmtes Antigen gerichtet und durch eine Reaktion mit dem spezifischen Antigen nachweisbar sind. Die Bestimmung der Anzahl an rosettenbildenden Zellen (RBZ) kann als Maß für die Stärke einer anlaufenden Immunreaktion dienen und folgend auch Effekte im Sinne einer Suppression oder Stimulierung zellproliferativer Prozesse wiedergeben.

Drei Tage nach der intravenösen Immunisierung mit $2 \cdot 10^5$ Schaferythrozyten (SE) in 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung wurden die Versuchstiere durch Überstrecken getötet, die Milz entnommen und unter Zugabe von Parker-Medium (pH 7,4) durch Müller-Gaze gerieben. Die Arbeiten zur Gewinnung der Zellsuspension wurden im Eiswasserbad (ca 0 bis 4 °C) durchgeführt. In einer Zählkammer nach Neubauer erfolgte die Bestimmung der Zeldichte, und anschließend wurde die für alle Versuchsansätze konstante Zellzahl von $1 \cdot 10^7$ kernhaltigen Zellen (KHZ)/ml Medium eingestellt. 0,9 ml der Milzzellsuspension ($1 \cdot 10^7$ KHZ/ml) wurden dann mit 0,1 ml einer 5 %igen gewaschenen Schaferythrozytensuspension versetzt und 24 Stunden bei 4 °C inkubiert. Als Rosette wurde gewertet, wenn eine KHZ von mindestens 4 Erythrozyten umgeben war und die kernhaltige Zelle zu identifizieren war.

2.4 Ergebnisse

Nach oraler Gabe von Verbindungen gemäß der Beispiele 2, 6 und 14e konnte eine signifikante Förderung SE-spezifischer rosettenbildender Zellen festgestellt werden.

3. Untersuchungen zu immunrestaurativen Effekten

3.1 Der Nachweis der immunrestaurativen Wirksamkeit von Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde u. a. dadurch geführt, daß das Immunsystem der Versuchstiere (CBA-Inzuchtmäuse) durch Chemotherapie (Zyklrophosphamid, Carageenan, Iloprost) bzw. Bestrahlung geschädigt wurde. Die Prüfung erfolgte u. a. mittels folgender oben erläuteter Techniken:

- Plaque-Test zum Nachweis von SE-spezifischen IgM- und IgG-PBZ,
- Rosettentest.

3.2 Ergebnisse

Der Nachweis immunrestaurativer Effekte der Verbindung gemäß Beispiel 1 wurde u. a. dadurch erbracht, daß das Immunsystem der Versuchstiere durch Zyklrophosphamid (ZY) geschädigt wurde und die Prüfung anhand von SE-spezifischer PBZ erfolgte.

Die Schädigung wurde durch Injektion von 150 mg/kg Körpermasse am Tag vor der Immunisierung (-1) vorgenommen (Test- und Kontrollgruppe). Die Immunisierung erfolgte durch intraperitoneale Injektion von $4 \cdot 10^8$ SE in 0,2 ml PBS.

Die Versuchstiere der Testgruppe erhielten je 2 mg der Verbindung gemäß Beispiel 1 pro kg Körpermasse an den Tagen -2, -1, 0, +1 und +2 durch orale Gabe. Mittels Plaque-Test wurden die SE-spezifischen IgM- und IgG-PBZ nachgewiesen.

Tabelle: Resultate (IgM-PBZ)

40

IgM-PBZ/ 10^6

45

50

55

Tag der Testung	Kontrolle	Test
	Nur ZY, keine Verbindung gemäß Beispiel 1	ZY + Verbindung gemäß Beispiel 1
+ 3	$37,5 \pm 27,1$	$31,7 \pm 26,6$
+ 4	$49,7 \pm 32,9$	$59,8 \pm 26,6$
+ 5	$56,8 \pm 27,6$	$125,2 \pm 32,7$
+ 6	$74,7 \pm 73,4$	$47,8 \pm 31,2$

Unter dem Einfluß der Verbindung gemäß Beispiel 1 kommt es zu einer meßbaren Erholung der immunologischen Reaktivität, die am Tag + 5 mit $p < 0,05$ signifikant ist.

5 Tabelle: Resultate (IgG-PBZ)

IgG-PBZ/ 10^6 Milzzellen		
10	Kontrolle	Test
Tag der Testung	nur ZY, keine Verbindung gemäß Beispiel 1	ZY + Verbindung gemäß Beispiel 1
15		
+ 6	$26,7 \pm 12,1$	$88,3 \pm 24,8$
+ 7	$46,7 \pm 16,3$	$128,3 \pm 28,6$
20	$63,3 \pm 24,2$	$58,3 \pm 43,6$

Die Verbindung gemäß Beispiel 1 steigert die Anzahl der IgG-PBZ bei ZY-supprimierten Versuchstieren an den Tagen 6 + 7 signifikant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

25 4. Untersuchungen zur antiviralen Wirksamkeit

Der Nachweis der antihumanviroalen und antizooviralen Wirkung erfolgte nach Auflösen der Testsubstanz in Dimethylsulfoxid (50 mmol/l) und nachfolgender Verdünnung der Stammlösung 1 : 200 bis 1 : 1600 mit üblichen physiologischen Medien. Bei dieser Verfahrensweise konnte eine unspezifische Wirkung des organischen Lösungsmittels vermieden werden.

30 Die antivirale Testung erfolgte invitro an Hühnerembryonalzellen mit Vertretern der Virusgruppen Pox-Influenza-, Herpes simplex- und Rhabdoviren sowie MDBK-Zellen (Rindernierenzellen), humane Fibroblasten/Rhabdo- und Coxsackieviren wie auch RH (Zellen) (menschliche Nierenzellen) und Pox-, Herpes simplex- und Adenoviren

35

- in Einstufenreplikationsversuchen nach Tonew und Tonew (Arch. ges. Virusforsch. 33, 319 - 329, 1971),
- Plaquereduktionstests nach Tonew und Tonew (Zbl. Bakter. Hyg. I. Orig. 211, 437 - 444, 1969) wie auch
- im Mikrotitersystem Dynatech nach Tonew und Glück (J. basic Microbiol. 1986, (3) 173).

40 Die Untersuchung der Zellverträglichkeit der Substanz wurde mit denselben Zellen durchgeführt (s. Beispielreihen 1, 2, 3, 4 und 5). Wie die Beispielreihen 1 bis 5 zeigen, sind die getesteten Verbindungen der allgemeinen Formel in therapeutischen Konzentrationen zellverträglich und hemmen eine Reihe von Human- und Zooviren außerordentlich stark.

Beispielreihe 1

45 Bestimmungen der Zellverträglichkeit von 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion auf primären Hühnerembryonalzellen (2 Tage alt), RH (humane Nierenzellen-Permanentzelllinie), MDBK (bovine Nierenzellen-Permanentzelllinie) und Human-Fibroblasten (2 Tage alt)

50

55

Zellen Konzentration der Substanz in $\mu\text{mol/l}$ im Erhaltungs-

5	medium					
	1000	500	250	125	62,5	
10	HEZ	+++	+	Ø	Ø	Ø
	RH	+++	++	Ø	Ø	Ø
	MDKB	++++	++	Ø	Ø	Ø
15	HFi	++	Ø	Ø	Ø	Ø

Ø = Am 5. Tag der mikroskopischen Ablesung keine morphologischen Veränderungen der Zellen.

20 ++++ = Komplette Veränderungen der Zellschicht in Form von Abrundung, Granulierung und Ablösen der Zellen von der Glaswand.

25 +++ = Analoge Veränderungen bei 3/4 des Zellrasens.

++ = Analoge Veränderungen bei 1/2 des Zellrasens.

+ = Analoge Veränderungen bei 1/4 des Zellrasens.

30 Beispielreihe 2

Ergebnisse antiviraler Wirkung von 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion auf Hühnerembryonalzellen (HEZ) im Einstufenreplikationszyklus

35

40

45

50

55

	Virusstamm	Konzentra- tion in μmol/l	Senkung des Virusertrages im Vergleich zur unbehan- delten Kontrolle in \log_{10} TCID ₅₀ /0,2 ml	% Hemmung
10	Vaccinia	250	5,67	> 99,99
	Lister	125	4,0	99,99
		62,5	2,5	99,68
15		31,25	1,0	99,0
	Influenza	250	6,23	> 99,99
	A/WSN	125	4,67	> 99,99
		62,5	4,25	> 99,99
20		31,25	2,5	99,50
	Herpes	250	1,0	99
	simplex Typ 1	125	0,33	n. s.
25	Vesicular- stomatitis	250	3,0	99,9
		125	0,5	n. s.
	Indiana			

30 Die Ergebnisse sind Mittelwerte aus drei Versuchen. Gegenüber Coxsackie A 9-Virus und Adeno-Virus Typ 4 erwies sich die Substanz als nicht antiviral wirksam.

35 Therapeutischer Index = Verhältnis von maximal verträglicher und minimal wirksamer Dosis:

für Vaccinia-Virus = 8

für Influenza-Virus = 8

n.s. = nicht signifikant.

45 Beispielreihe 3

Ergebnisse antiviraler Wirkung von 3-(2-Mercapto ethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion auf die humane Nierenzellen-Permanentzelllinie im Einstufenreplikationszyklus

50

55

	Virusstamm	Konzentra- tion in μmol/l	Senkung des Virusertrages im Vergleich zur unbehan- delten Kontrolle in \log_{10} TCID ₅₀ /0,2 ml	% Hemmung
10	Vaccinia	250	> 4,0	> 99,99
	Lister	125	> 4,0	> 99,99
		62,5	4,0	99,99
15		31,25	3,5	> 99,9
	Herpes	250	6,0	> 99,99
	simplex	125	5,5	> 99,99
20	Typ 1 Kupka	62,5	0,75	n. s.

Die Ergebnisse sind Mittelwerte aus zwei Versuchen.

25 n. s. = nicht signifikant

Beispielreihe 4

30 Ergebnisse der antiviralen Wirkung von 3-(2-Mercapto ethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion im Plaquereduk-
tionstest

35

40

45

50

55

	Virusstamm	Konzentration in μ mol/l	Plaquereduktion in % zur Virus- kontrolle auf primären HEZ
5	Vaccinia	250	100
10	Lister	125	96
		62,5	92
		31,25	87
15	Influenza	250	100
	A/WSN	125	98
		62,5	92
		31,25	85
20	Vesicular- stomatitis	250	45 x
		125	15
	Indiana	62,5	0

25

Die Ergebnisse sind Mittelwerte aus zwei Versuchen.

x = keine signifikante Wirkung.

30

Beispielreihe 5a

35

Ergebnisse antiviraler Wirkung von 3-(3-Mercapto prop-1-yl)-6,7-dimethoxychinazolin-2,4(1H,3H)-dion auf humane Nierenzellen-Permanentzelllinie im Einstufenreplikationszyklus

35

40

45

50

55

5	Virusstamm	Konzentra- tion in μmol/l	Senkung des Virusertrages im Vergleich zur unbehan- delten Kontrolle in \log_{10} TCID ₅₀ /0,2 ml	% Hemmung
10	Vaccinia	250	5,0	> 99,99
	Lister	125	5,0	> 99,99
		62,5	5,0	> 99,99
15		31,25	2,84	99,84
	Herpes	250	6,5	> 99,99
	simplex	125	6,5	> 99,99
20	Typ 1	62,5	5,0	> 99,99
		31,25	3,67	99,97
	Influenza	250	6,17	99,99
25	A/WSN	125	2,0	99,0
		62,5	0,5	n. s.
		31,25	0	

30 n. s. = nicht signifikant

Beispielreihe 5b

35 Ergebnisse antiviraler Wirkung von 3-(3-Mercaptoprop-1-yl)-6,7-dimethoxychinazolin-2,4(1H,3H)dion auf
Hühnerembryonalfibroblasten im Einstufenreplikationszyklus

40

45

50

55

5	Virusstamm	Konzentra- tion in μmol/l	Senkung des Virusertrages im Vergleich zur unbehan- delten Kontrolle in $\log_{10} \text{TCID}_{50}/02 \text{ ml}$	% Hemmung
10	Vaccinia	250	5,0	> 99,99
	Lister	125	5,0	> 99,99
		62,5	3,5	99,93
15		31,25	3,0	99,9
	Influenza	250	5,0	> 99,99
	A/WSN	125	5,0	> 99,99
20		62,5	2,0	99,0

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

25 Beispiel 1

3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = H, n = 1)

30 a) 3-(2-Hydroxyethyl)-2-methylthiochinazolin-4(3H)-thion (Formel X, R¹ = H, R² = H, R³ = CH₃, n = 1)
2,4 g (10 mmol) 3-(2-Hydroxyethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dithion (Formel VIII, R¹ = H, R² = H, n = 1) werden in methanolischer Natronlauge (20 ml 0,5 N NaOH und 7 ml CH₃OH) gelöst, mit 1,6 g Methyljodid (Formel IX, R³ = CH₃, X = I) versetzt und 30 Minuten im verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur intensiv mechanisch geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und mit wenig 50 %igem Methanol gewaschen und getrocknet. Gelbe Kristalle.
C₁₁H₁₂N₂OS₂ (252,4). F.: 117 - 118 °C (CH₃OH).
Ausbeute: 92 %.

35 b) 2,3-Dihydro-5-oxo-6H-thiazolo[3,2-c]chinazolin-4-iun-chloridhydrat (Formel XI, R¹ = H, R² = H, n = 1, Y = Cl)
40 505 mg der nach a) hergestellten, dc-reinen Verbindung werden in 9 ml methanolischer Salzsäure (30 g HCl-Gas/200 ml absolutem Methanol) gelöst und im verschlossenen Gefäß zunächst 24 Stunden bei Raumtemperatur und weitere 24 Stunden bei -20 °C aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wird mit absolutem Diethylether gewaschen und im Vakuumexsikkator (KOH/H₂SO₄) getrocknet. Es werden 340 bis 380 mg 2,3-Dihydro-5-oxo-thiazolo[3,2-c]chinazolin-4-iun-chloridhydrat erhalten. Gelbe Kristalle.
45 C₁₀H₉CIN₂OS.H₂O (258,7). IR: CO-Bande bei 1740 cm⁻¹.
MS: m/e 204 (Molekülionenpeak der zugrundeliegenden Base).
c) 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = H, n = 1)
50 700 mg der nach b) erhaltenen Verbindung werden in ethanolischer Natronlauge (5 ml 3 N NaOH, 35 ml Wasser und 20 ml Ethanol) unter Rühren gelöst. Nach etwa 15 Minuten wird die Reaktionslösung filtriert und zu dem farblosen Filtrat unter Rühren bis zur Beendigung der Niederschlagsbildung verdünnte Salzsäure zugefügt. Der gebildete Niederschlag wird gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator (konzentrierte H₂SO₄) getrocknet. Es werden 610 mg dc-reines (Fließmittel: Toluol/Aceton/Methanol 7 : 3 : 1; v/v/v) Endprodukt erhalten. Farblose Kristalle.
C₁₀H₁₀N₂O₂S (222,2). F.: 192 - 193 °C (CHCl₃/Petrolether).
55 Ein weiterer Anteil an Endprodukt, mit geringen Teilen Bis [2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-ethyl]-disulfan (Formel XV, R¹ = H, R² = H, n = 1) verunreinigt, kann dadurch gewonnen werden, daß das nach Abtrennung des kristallinen Thiazolochinazolinumchloridhydrates erhaltene Filtrat bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand in analoger Weise wie unter c) beschrieben behandelt wird.

Beispiel 2

3-(3-Mercaptoprop-1-yl)-6,7-dimethoxychinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = 6,7-Dimethoxy, R² = H, n = 2)

5 a) 6,7-Dimethoxy-2-thioxo-3,1-benzoxazin-4(1H)-on
 12,5 g (0,15 ml) Thiophosgen werden als 10 %ige Dioxanlösung zur Mischung aus 19,9 g (0,1 mol) 2-Amino-4,5-dimethoxybenzoësäure, 200 ml Dioxan und 32 g (0,3 mol) Triethylamin unter Eiskühlen und Röhren zugetropft. Das Röhren wird 3 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit 1000 ml Wasser versetzt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird aus Dioxan/Wasser umkristallisiert. Gelbe Kristalle.
 $C_{10}H_9NO_4S$ (239,2). F.: 211 - 213 °C (Dioxan/Wasser).
 Ausbeute: 75 %.

10 b) 6,7-Dimethoxy-3,1-benzothiazin-2,4(1H)-dithion (Formel VII, R¹ = 6,7-Dimethoxy)
 2,0 g des nach a) erhaltenen 3,1-Benzoxazin-Derivates werden in der gerade ausreichenden Menge Pseudocumol heiß gelöst, mit 2,0 g Phosphor(V)-sulfid versetzt und 20 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 1,0 g Phosphor(V)-sulfid wird weitere 15 Minuten am Rückfluß erhitzt. Die noch heiße Reaktionslösung wird filtriert. Nach 12-stündigem Stehen wird der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und in 0,5 N Natronlauge gelöst. Danach wird ohne Verzug die alkalische Lösung in überschüssige verdünnte Salzsäure filtriert und der gebildete Niederschlag nach Abtrennung mit Wasser gewaschen.
 Rote Kristalle. $C_{10}H_9NO_2S_3$ (271,4). F.: 247 - 249 °C (Ethylacetat). Ausbeute: 60 %.

15 c) 3-(3-Hydroxyprop-1-yl)-6,7-dimethoxychinazolin-2,4(1H,3H)-dithion (Formel VIII, R¹ = 6,7-Dimethoxy, R² = H, n = 2)
 2,7 g (10 mmol) des nach b) erhaltenen 3,1-Benzothiazin-Derivates werden zusammen mit 1,2 g Triethylamin, 0,82 g (11 mmol) 3-Aminopropan-1-ol (Formel IV, R² = H, n = 2) und 12 ml Ethanol 2 Stunden bei 60 °C am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, der Niederschlag nach 12 Stunden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Gelborangefarbene Kristalle.
 $C_{13}H_{16}N_2O_3S_2$ (312,4). F.: 239 °C (Propan-2-ol).

20 d) 3-(3-Hydroxyprop-1-yl)-6,7-dimethoxy-2-methylthiochinazolin-4(3H)-thion (Formel X, R¹ = 6,7-Dimethoxy, R² = H, R³ = CH₃, n = 2)
 Gelbe Kristalle. $C_{14}H_{18}N_2O_3S_2$ (326,4). F.: 168 - 170 °C.
 Ausbeute: 61 %.

25 e) 3,4-Dihydro-9,10-dimethoxy-6-oxo-2H,7H-1,3-thiazino-[3,2-c]chinazolin-5-iumchlorid (Formel XI, R¹ = 9,10-dimethoxy R² = H, n = 2, Y = Cl)
 Gelbliche Kristalle. $C_{13}H_{15}ClN_2O_3S$ (314,8). IR: CO-Bande bei 1720 cm⁻¹. F.: 197 - 198 °C (nach Waschen mit Diethylether). Ausbeute: 74 %.

30 f) 3-(Mercapto prop-1-yl)-6,7-dimethoxy-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = 6,7-Dimethoxy, R² = H, n = 2)
 Farblose Kristalle. $C_{13}H_{15}N_2O_4S$ (296,3). F.: 236 °C (Methylglycol). IR: SH-Bande bei 2540 cm⁻¹.
 Ausbeute: 81 %

45 Beispiel 3

3-(2-Mercaptoethyl)-6,7-dimethoxychinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = 6,7-Dimethoxy, R² = H, n = 1)

50 Farblose Kristalle. $C_{12}H_{14}N_2O_4S$ (282,4). IR: SH-Bande bei 2520 cm⁻¹; CO-Banden bei 1697 und 1645 cm⁻¹. F.: 312 - 314 °C (Chloroform/Petrolether). Ausbeute: 84 % (bezogen auf den letzten Syntheseschritt).
 Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte aus 6,7-Dimethoxy-3,1-benzothiazin-2,4(1H)-dithion und 2-Aminoethan-1-ol analog den Beispielen 1 und 2. Dabei wurden folgende Zwischenstoffe isoliert und charakterisiert:
 a) 3-(2-Hydroxyethyl)-6,7-dimethoxychinazolin-2,4-(1H,3H)-dithion (Formel VIII, R¹ = 6,7-Dimethoxy, R² = H, n = 1)
 Gelborangefarbene Kristalle. $C_{12}H_{14}N_2O_3S_2$ (298,4).

F.: 181 - 183 °C (Dioxan/Wasser). Ausbeute: 92 %.

b) 3-(2-Hydroxyethyl)-6,7-dimethoxy-2-methylthiochinazolin-4(3H)-thion (Formel X, R¹ = 6,7-Dimethoxy, R² = H, R³ = CH₃, n = 1)

Gelbe Kristalle. C₁₃H₁₆N₂O₃S₂ (312,4). F.: 187 - 188 °C (Propan-2-ol). Ausbeute 72 %.

5 c) 8,9-Dimethoxy-5-oxo-2,3-dihydro-6H-thiazolo[3,2-c]chinazolin-4-ium-chlorid (Formel XI, R¹ = 8,9-Dimethoxy, R² = H, n = 1, Y = Cl).

Geißliche Kristalle. C₁₂H₁₃ClN₂O₃S (300,8). IR: CO-Bande bei 1715 cm⁻¹. F.: 201 - 205 °C (nach Waschen mit Diethylether). Ausbeute: 67 %.

10 Beispiel 4

3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = H, n = 1)

a) Bis [2-(2-amino benzoylamino)-ethyl]-disulfan (Formel XIII, R¹ = H, R² = H, n = 1)

15 6,5 g (40 mmol) 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dion (Formel III, R¹ = H) werden in 30 ml Dimethylformamid und mit der aus 4,5 g (20 mmol) Cystaminiumchlorid (Cystamindihydrochlorid, (Formel XII, R² = H, n = 1, . 2 HCl), 20 ml Dimethylformamid und 6 g (60 mmol) Triethylamin bereiteten Suspension versetzt. Der Ansatz wird 45 Minuten im Wasserbad auf 70 °C erwärmt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgetrennt und mit 20 ml Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung werden vereinigt und in 150 ml Wasser gegossen. Nach mehrstündiger Aufbewahrung im Kühlschrank wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 7,0 g (90 % der Theorie) dc-reines Bis [2-(2-aminobenzoylamino)-ethyl]-disulfan erhalten; das ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet werden kann. F.: 129 - 131 °C (Ethanol/Wasser).

20 b) Bis [2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-ethyl]-disulfan (Formel XV, R¹ = H, R² = H, n = 1)

25 0,98 g (2,5 mmol) Bis [2-(2-amino benzoylamino)-ethyl]-disulfan werden in 10 ml Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung wird 1 ml (10 mmol) Chlorameisensäureethylester (Formel XIV R⁴ = C₂H₅) zugetropft. Der Ansatz wird 1 Stunde am Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten zu der aus 15 ml HCl (1 mol/l) und 10 ml Eiswasser bereiteten Mischung gegeben. Nach langerer Aufbewahrung im Kühlschrank wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das erhaltene Zwischenprodukt wird in gepulverter Form in einer Mischung aus 8 ml NaOH (3 mol/l) und 1,6 ml Ethanol suspendiert, 6 Stunden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß geschüttelt und weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Es werden 30 ml warmes Wasser zugegeben und der Ansatz filtriert. Das Filtrat wird mit verdünnter HCl angesäuert, der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

30 35 Es werden 0,85 g (77 % der Theorie) dc-reines Bis [2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-ethyl]-disulfan erhalten, das ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet werden kann. F.: 270 - 272 °C (Propan-1-ol).

c) 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = H, n = 1)

40 200 mg des nach b) erhaltenen Produktes 200 mg Zinkstaub und 12 ml Essigsäure werden 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit einer aus 16 ml HCl (1 mol/l) und 28 ml Wasser bereiteten Mischung versetzt und erneut zum Sieden gebracht. Es wird filtriert und das Filtrat 1 bis 2 Tage in einem verschlossenen Gefäß im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 150 mg (75 % der Theorie) dc-reines Produkt.

F.: 193 - 195 °C.

45

Beispiel 5

6-Brom-3-(2-mercaptoproethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = 6-Br, R² = H, n = 1)

50 F.: 298 - 300 °C. Ausbeute: 52 % (bezogen auf den letzten Syntheseschritt).

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog dem Beispiel 4. Dabei wurden folgende Zwischenstoffe isoliert und charakterisiert:

a) Bis [2-(2-amino-5-brombenzoylamino)-ethyl]-disulfan Formel XIII, R¹ = 5-Br, R² = H, n = 1)
Ausbeute: 47 % (nach Umröhrung aus Ethanol).

55 F.: 190 - 195 °C (Chloroform/n-Hexan (1 : 1)).
b) Bis[2-(6-brom-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-ethyl]-disulfan (Formel XV, R¹ = 6-Br, R² = H, n = 1)
Ausbeute 60 % (nach Umröhrung aus Dimethylformamid).

F.: 334 - 336 °C (Dimethylformamid).

Beispiel 6

5 3-(3-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = H, n = 2)

24,5 g 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dion (Formel III, R¹ = H) werden innerhalb von 20 Minuten in eine Lösung aus 12,3 g 3-Aminopropan-1-ol (Formel IV, R² = H, n = 2) und 45 ml Wasser unter Rühren eingetragen und anschließend 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt (= Lösung 1).

10 17,0 g Kaliumhydroxid werden in 225 ml Ethanol unter Erwärmung gelöst. Zu der erkalteten Lösung werden 36 ml Schwefelkohlenstoff hinzugefügt. Danach wird der Ansatz 15 Minuten im verschlossenen Gefäß stehen gelassen, mit der Lösung 1 vereinigt und anschließend unter einem Abzug 3,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach werden ca. 70 - 80 ml des Lösungsmittelgemisches abdestilliert, der Reaktionsansatz nach dem Erkalten mit Eisessig angesäuert und mindestens 3 Stunden zur Kristallisation stehen gelassen. Es werden 24,3 g dc-reines 3-(3-Hydroxypropyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-chinazolin-4(1H)-on (Formel VI, R¹ = H, R² = H, n = 2) erhalten. F.: 174 - 176 °C.

Nach Zugabe von ca. 200 ml Wasser zur Mutterlauge können weitere 4,0 g nahezu dc-reines Rohprodukt gewonnen werden. Eine Umkristallisation ist aus Ethanol möglich.

30,0 g des vorstehend erhaltenen trockenen Rohproduktes werden unter einem Abzug zusammen mit 20 300 ml konzentrierter Salzsäure 2,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dabei ist für eine Entsorgung der entweichenden HCl-Dämpfe zu sorgen. Anschließend werden zu dem Reaktionsansatz 2,7 l Wasser hinzugefügt, der weitere 20 Stunden am Rückfluß gehalten wird. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt und an der Luft oder bei ca. 30 - 40 °C im Trockenschrank getrocknet. Die Umkristallisation erfolgt aus Propan-1-ol. Ausbeute Reinprodukt: 83 %.

25 F.: 165 - 167 °C.

In einer zweiten Verfahrensvariante können 30,0 g 3-(3-Hydroxypropyl)-2-thioxo-2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-on (Formel VI, R¹ = H, R² = H, n = 2) mit einer Mischung aus 30 ml Eisessig und 12 ml konzentrierter Schwefelsäure erhitzt werden. Nach Zugabe von ca. 330 ml Wasser wird das Erhitzen unter Rückfluß 15 Stunden fortgesetzt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt wie bei obiger Variante. Die 30 Ausbeute an nahezu dc-reinem Rohprodukt beträgt 85 %. F.: 165 - 167 °C (Propan-1-ol).

Beispiel 7

3-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = CH₃, n = 1)

35 24,5 g 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dion (Formel III, R¹ = H) werden analog Beispiel 6 mit 12,3 g 2-Aminopropan-1-ol (Formel IV, R² = CH₃, n = 1) zur Lösung 2 umgesetzt.

Unter Verwendung von 17,0 g Kaliumhydroxid, 225 ml Ethanol und 36 ml Schwefelkohlenstoff (es kann auch die entsprechende Menge Kaliummethylxanthogenat zum Einsatz gelangen) wird entsprechend Beispiel 6 verfahren, mit der Lösung 2 vereinigt und erneut analog Beispiel 6 zum nahezu dc-reinen 3-(2-Hydroxypropyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-chinazolin-4(1H)-on (Formel VI, R¹ = H, R² = CH₃, n = 1) umgesetzt. Eine Umkristallisation ist aus Methanol möglich.

40 30,0 g des vorstehend erhaltenen trockenen Rohproduktes werden in völlig analoger Weise wie im Beispiel 6 beschrieben zu dem 3-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = CH₃, n = 1) umgesetzt. Erhitzungsdauer mit konzentrierter Salzsäure 2 Stunden, nach Wasserzugabe nochmals 15 Stunden. Nach Umkristallisation des trockenen Rohproduktes aus Toluol werden 22,4 g Reinprodukt erhalten.

Ausbeute: 69 %. F.: 206 - 208 °C.

45 50 Beispiel 8

6-Chlor-3-(3-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = 6-Cl, R² = H, n = 2)

55 Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 6 aus 12,5 g 6-Chlor-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion, 5,8 g 3-Aminopropanol, 40 ml Wasser sowie 7,0 g Kaliumhydroxid, 100 ml Ethanol und 7,5 ml Schwefelkohlenstoff. Reaktionszeit 4 - 4,5 Stunden. Es werden 35 - 40 ml des Lösungsmittelgemisches abdestilliert und die Reaktionslösung filtriert. Das Filtrat wird mit Essigsäure angesäuert. Es werden 6 g rohes 6-Chlor-3-(3-hydroxypropyl)-2-thioxo-2,3-dihydro chinazolin-4(1H)-on (Formel VI, R¹ = 6-Cl, R² = H, n = 2) erhalten.

Nach Zugabe von ca. 150 g Eis zum Filtrat werden weitere 1,1 g Rohprodukt gewonnen. Eine Umkristallisation des Rohproduktes kann aus Propan-1-ol erfolgen.

F.: 255 - 257 °C.

3,0 g des vorstehend hergestellten Reinproduktes werden analog Beispiel 6 zum rohen 6-Chlor-3-(3-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = 6-Cl, R² = H, n = 2) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Propan-1-ol werden 1,96 g Reinprodukt mit einer Ausbeute von 66 % erhalten.

Beispiel 9

10 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = H, n = 1)

a) S-[2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-ethyl]-isothiuroniumchlorid (Formel XVII, R¹ = H, R² = H, n = 1, Hal = Cl)

4,5 g (20 mmol) 3-(2-Chlorethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (Formel XVI, R¹ = H, R² = H, n = 1, Hal = Cl) werden mit 3,1 g (40 mmol) Thioharnstoff (gepulvert) in 100 ml Methylglykol 45 Minuten am Rückfluß erhitzt. Der nach 12 stündigem Stehen des Reaktionsansatzes bei 4 °C isolierte Niederschlag wird mit wenig Eisswasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Es werden 5,1 g dc-reines S-[2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-ethyl]-isothiuroniumchlorid erhalten. Ausbeute: 85 %. F.: 259 - 262 °C (nach Auskochen mit absolutem Ethanol). Fließmittelsystem für die Dünnschichtchromatographie: Toluol/Aceton/Methanol 7 : 2 : 1.

b) 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

2,84 g (10 mmol) der nach a) erhaltenen Verbindung werden unter N₂-Begasung in 150 ml Natronlauge (0,25 mol/l) bei einer Temperatur von -5 bis +5 °C eingetragen und bis zur vollständigen Umsetzung (maximal 20 Minuten) unter Fortsetzung der N₂-Gas-Einleitung geführt (dc-Kontrolle; Ansatz wird zwischenzeitlich bei -18 °C aufbewahrt). Anschließend wird die Reaktionslösung filtriert, mit ca. 45 ml Salzsäure angesäuert und etwa 6 - 10 Stunden bei ca. 4 °C in einem verschlossenem Gefäß aufbewahrt. Der abgetrennte Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen an der Luft aus Propan-1-ol bzw. Eisessig umkristallisiert.

F.: 192 - 194 °C (Propan-1-ol).

30

Beispiel 10

3-(3-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = H, n = 2)

35 a) S-[3-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-propyl]-isothiuroniumchlorid (Formel XVII, R¹ = H, R² = H, n = 2, Hal = Cl)

0,48 g (2 mmol) 3-(3-Chlorpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (Formel XVI, R¹ = H, R² = H, n = 2, Hal = Cl) werden mit 0,31 g (4 mmol) gepulvertem Thioharnstoff 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der nach Zugabe von absolutem Diethylether gebildete Niederschlag wird mit wenig Eisswasser gewaschen. Nach dem Trocknen an der Luft werden 0,29 g reines S-[3-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-propyl]-isothiuroniumchlorid erhalten.

Ausbeute: 46 %. F.: 224 - 228 °C (nach Auskochen mit absolutem Ethanol).

b) 3-(3-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Diese Verbindung wird aus der nach a) dieses Beispiels erhaltenen Verbindung durch analoge Umsetzung wie in Beispiel 9b) beschrieben erhalten.

F.: 165 - 167 °C (Propan-1-ol).

Beispiel 11

50 3-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = H, R² = CH₃, n = 1)

a) S-[2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-propyl]-isothiuronium chlorid (Formel XVII, R¹ = H, R² = CH₃, n = 1, Hal = Cl)

Die Darstellung erfolgt aus 3-(2-Chlorpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro chinazolin (Formel XVI, R¹ = H, R² = CH₃, n = 1, Hal = Cl) analog Beispiel 10a) durch 75minütiges Erhitzen am Rückfluß.

Ausbeute: 0,32 g (51 % der Theorie). F.: 225 - 232 °C (nach Auskochen mit absolutem Ethanol).

b) 3-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Diese Verbindung wird aus der nach a) dieses Beispiels erhaltenen Verbindung durch analoge Umsetzung

zung wie in Beispiel 9b) beschrieben erhalten.
F.: 206 - 208 °C (Toluol).

Beispiel 12

5

6-Methyl-3-(3-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = 6-CH₃, R² = H, n = 2)

a) S-[3-(6-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-propyl]-isothiuroniumchlorid (Formel XVII, R¹ = CH₃, R² = H, n = 2, Hal = Cl)

10 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 10a) aus 0,506 g (2 mmol) 6-Methyl-3-(3-chlorpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (Formel XVI, R¹ = CH₃, R² = H, n = 2, Hal = Cl), 0,17 g (2,2 mmol) gepulvertem Thioharnstoff und 4 ml Methylglykol. Nach 12 stündigem Aufbewahren bei -15 °C werden 0,25 g und nach Zugabe von absolutem Diethylether zum Filtrat nochmals 0,08 g S-[3-(6-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-propyl]-isothiuroniumchlorid erhalten.

15 Ausbeute: 49 %. F.: 151 - 153 °C (nach Auskochen mit absolutem Ethanol). Das als Ausgangsprodukt eingesetzte 6-Methyl-3-(3-chlorpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin wurde durch Umsetzung von 6-Methyl-3-(3-hydroxypropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (F.: 196 - 197 °C (Ethanol, Kristallumwandlung bei 182 - 184 °C)), mit Thionylchlorid nach Grout und Partridge (J. org. Chem. 1960, 3546) dargestellt.

20 F.: 194 - 196 °C (Ethanol). Ausbeute: 91 %.
b) 6-Methyl-3-(3-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion
Diese Verbindung wird aus der nach a) dieses Beispiels erhaltenen Verbindung durch analoge Umsetzung wie in Beispiel 9b) beschrieben erhalten.
F.: 272 - 274 °C (Propan-1-ol).

25

Beispiel 13

6-Chlor-3-(2-mercptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel I, R¹ = 6-Cl, R² = H, n = 1)

30 Die Herstellung dieser Verbindung erfolgt in analoger Weise wie in den Beispielen 9 bis 12 beschrieben.
F.: 331 - 333 °C (Eisessig).

Beispiel 14

35

Analog den Beispielen 1 bis 13 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 6-Methyl-3-(2-mercptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion,
F.: 309 - 311 °C (Propan-1-ol)

b) 6-Brom-3-(3-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

40 F.: 220 - 221 °C (Eisessig)

c) 6-Fluor-3-(2-mercptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

F.: 240 - 242 °C (Propan-1-ol)

d) 6-Fluor-3-(3-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

45 F.: 180 - 181 °C (Propan-1-ol)

e) 6,7-Dimethoxy-3-(2-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

F.: 262 - 264 °C (Ethanol)

Beispiel 15

50 Tabletten mit 45,0 mg 3-(2-Mercptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält 45,0 mg Wirkstoff, 35,0 mg Lactose, 25,0 mg Kartoffelstärke, 3,5 mg Polyvinylpyrrolidon und 1,5 mg Magnesiumstearat.

Herstellungsverfahren:

Der mit Kartoffelstärke und Lactose vermischt gepulverte Wirkstoff wird mit einer 20 %igen ethanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig durchfeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm gedrückt, bei 40 °C getrocknet und erneut durch ein Sieb (Maschenweite 1,0 mm) gepreßt. Das erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

5 Tablettenmasse: 110 mg.

Beispiel 16

Dragees mit 30,0 mg 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

10 Zusammensetzung:

1 Drageekern enthält 30,0 mg Wirkstoff, 30,0 mg Lactose, 16,5 mg Maisstärke, 2,8 mg Polyvinylpyrrolidon und 0,7 mg Magnesiumstearat.

15 Herstellungsverfahren:

Die mit Lactose und Maisstärke vermischte pulverförmige Wirksubstanz wird mit einer 20 %igen ethanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig durchfeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm gedrückt bei 40 °C getrocknet und nochmals durch ein Sieb (Maschenweite 1,0 mm) gepreßt. Das erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und auf übliche Weise zu Drageekernen verpreßt.

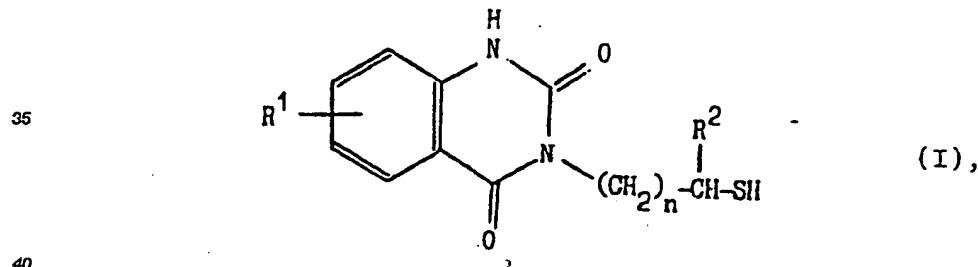
Kernmasse: 80,0 mg

Die hergestellten Drageekerne werden nach üblichen Verfahren mit einer Hülle überzogen und auf übliche Weise poliert.

Patentansprüche

1. 3-(Mercaptoalkyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel I,

30



worin bedeuten:

R¹ Wasserstoff, 6-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom oder 6,7-Dimethoxy,

R² Wasserstoff oder Methyl

45 und

n 1 oder 2,

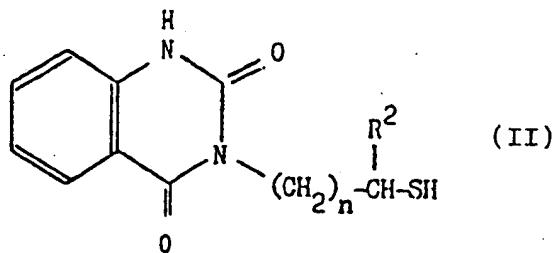
einschließlich ihrer Salze, insbesondere ihrer pharmazeutisch geeigneten Salze, besonders der Alkali- und Ammoniumsalze, sowie ihrer Tautomeren.

50 2. 3-(Mercaptoalkyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dione nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel II

55

5

10



15

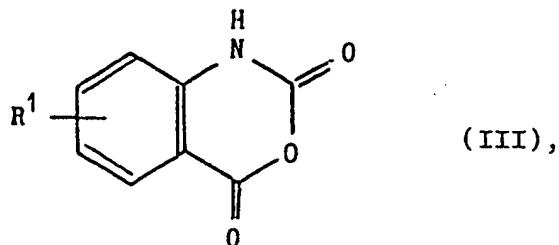
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II nach den Ansprüchen 1 und 2,
gekennzeichnet durch folgende Verfahrensweisen:

20

(A) Umsetzung von 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dionen der allgemeinen Formel III,

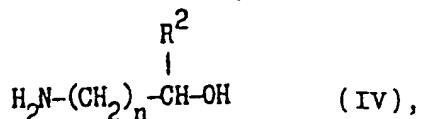
25

30



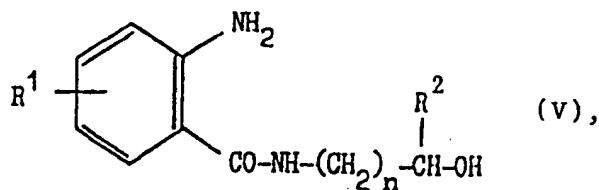
35

40



45

50



55

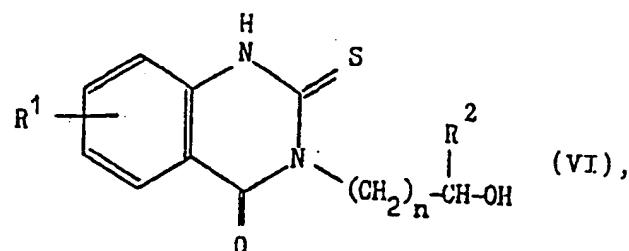
worin R¹ R² und n dasselbe wie oben bedeuten,

- Zugabe einer Reaktionslösung aus einem C₁-₃-Alkanol, Schwefelkohlenstoff und Natrium- oder Kaliumhydroxid bzw. Natrium- oder Kaliumxanthogenat,
- Erhitzen des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bis zum Rückfluß,
- Abkühlen und Ansäuern des Reaktionsgemisches,

- Erhitzen der erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VI,

5

10



15

20

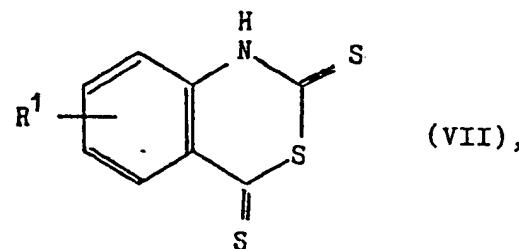
oder

(B)

- Erhitzen von 4H-3,1-Benzothiazin-2,4(1H)-dithionen der allgemeinen Formel VII,

25

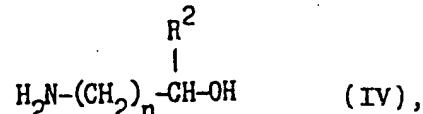
30



35

worin R¹ dasselbe wie oben bedeutet,
mit einem Aminoalkanol der allgemeinen Formel IV,

40

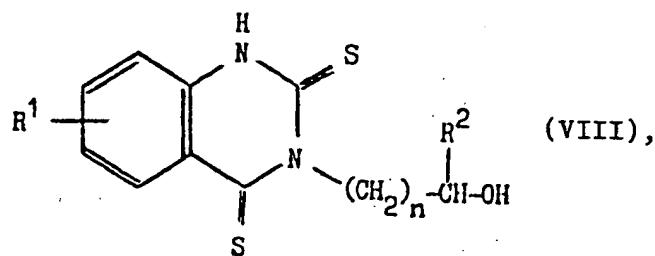


45

worin R² und n dasselbe wie oben bedeuten,
in einem polaren organischen Lösungsmittel unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII,

50

55



worin R¹, R² und n dasselbe wie oben bedeuten,

- Umsetzung der Verbindungen der Formel VIII in einem wäßrig-alkanolischen Reaktionsmilieu in Gegenwart eines Säureakzessors, wie eines Alkalihydroxids oder Triethylamin, mit einem Alkyhalogenid der allgemeinen Formel IX,

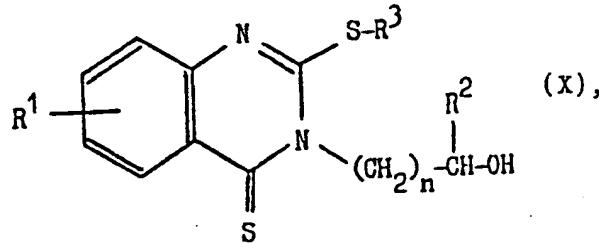
5 R^3-X (IX),

worin

10 R^3 C_{1-3} -Alkyl
und
X Jod oder Brom
bedeuten,
vorzugsweise bei Raumtemperatur,
zu den Verbindungen der allgemeinen Formel X,

15

20



25

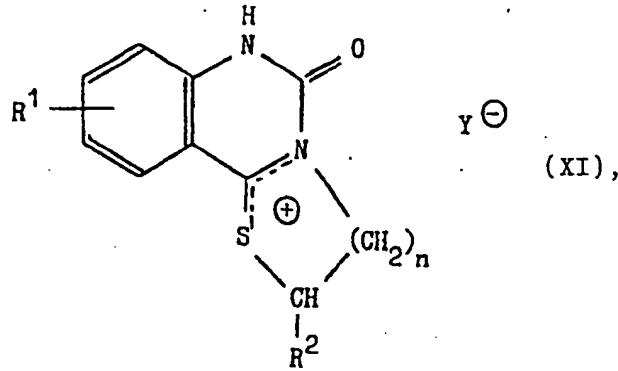
worin R^1 , R^2 , R^3 und n dasselbe wie oben bedeuten,

- Umsetzung der Verbindungen der Formel X mit alkanolischer Mineralsäure, vorzugsweise absoluter ethanolischer Salzsäure, zu tricyclischen Chinazoliniumsalzen der allgemeinen Formel XI,

30

35

40



45

worin
 R^1 , R^2 und n dasselbe wie oben bedeuten
und

Y ein Säureanion, vorzugsweise Chlor, darstellt,
und

50

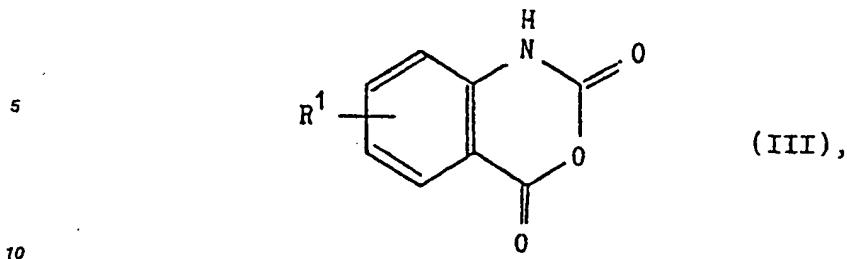
- Überführung der Verbindungen der Formel XI durch Behandlung in alkanolisch-wäßriger Natronlauge, nachfolgende Filtration und Ansäuern des Filtrats mit verdünnter Mineralsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre Tautomeren

oder

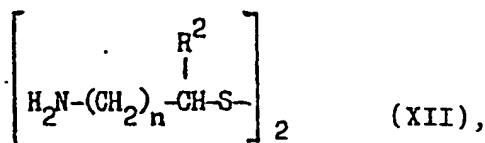
(C)

55

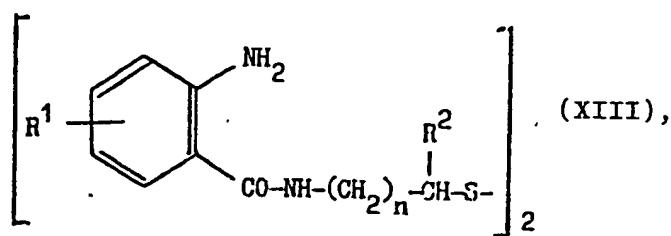
- Umsetzung von 2H-Benzoxazin-2,4(1H)-dionen der allgemeinen Formel III,



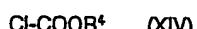
worin R¹ dasselbe wie oben bedeutet,
mit Bis(aminoalkyl)-disulfanen der allgemeinen Formel XII,



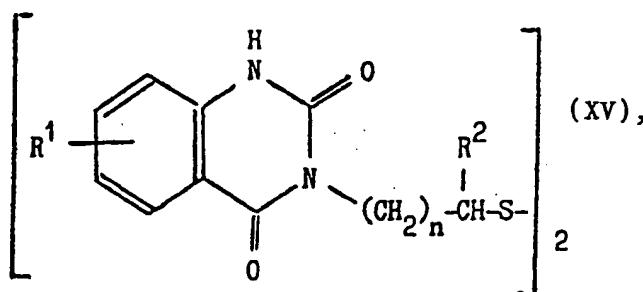
worin R² und n dasselbe wie oben bedeuten,
oder deren Salzen, vorzugsweise den Dihydrochloriden, in einem Lösungsmittel zu Verbindungen
der allgemeinen Formel XIII,



worin R¹, R² und n dasselbe wie oben bedeuten,
Umsetzung der Verbindungen der Formel XIII mit Chlorameisensäurealkylestern der allgemeinen Formel XIV,



worin R⁴ C₁₋₃-Alkyl bedeutet,
in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch zu Verbindungen der allgemeinen Formel
XV,



worin R¹, R² und n dasselbe wie oben bedeuten,
und

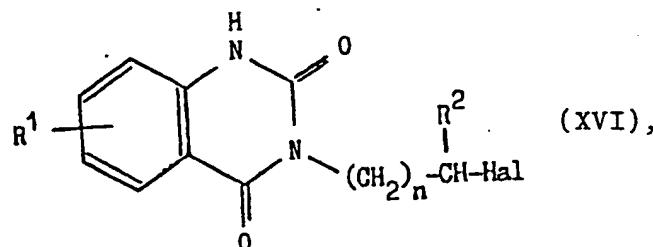
5 - Überführung der Verbindungen der Formel XV, gegebenenfalls nach Reinigung und Trocknung, in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch mit naszierendem Wasserstoff in die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre Tautomeren

oder

(D)

10 - Umsetzung von 3-(Haloalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3-tetrahydrochinazolinen der allgemeinen Formel XVI,

15



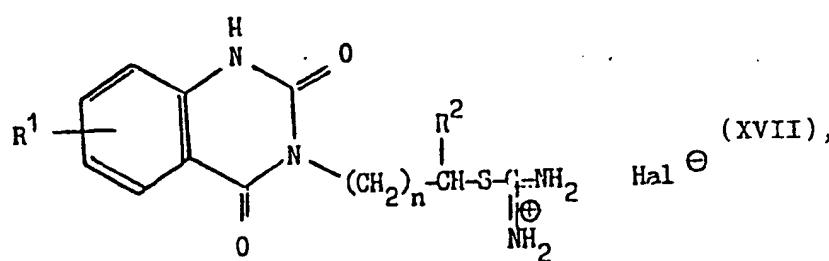
20

20 worin
R¹, R² und n dasselbe wie oben bedeuten
und

25

Hal Chlor oder Brom darstellt,
mit Thioharnstoff, vorzugsweise im Temperaturbereich von 80 bis 150 °C, zu den S-[ω-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl)-alkyl]-isothiuroniumhalogeniden der allgemeinen Formel XVII,

30



40

40 worin R¹, R², n und Hal dasselbe wie oben bedeuten,
und

45 - Überführung der Verbindungen der Formel XVII, gegebenenfalls nach ihrer Abtrennung, mit Alkalilauge in die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre Tautomeren,
vorzugsweise in Gegenwart eines Schutzgases, wie Stickstoff, und vorteilhaft im Temperaturbereich von -10 bis +15 °C,

45 sowie gegebenenfalls Überführung der nach den Verfahrensweisen A-D erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in Salze, vorzugsweise in pharmazeutisch unbedenkliche Salze, wie die Alkalialuze oder Ammoniumsalze.

50

4. Verfahren nach Anspruch 3(A), dadurch gekennzeichnet, daß die aus den Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit konzentrierten Mineralsäuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure resultierenden Feststoffgemische abgetrennt und nachfolgend durch Erhitzen in verdünnten Mineralsäuren in die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren Tautomere übergeführt werden.

55

5. Verfahren nach Anspruch 3(D), dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI mit Thioharnstoff in einem Molverhältnis von 1:1 bis 1:3 vorgenommen wird.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 3(D) und 5, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVII die Reaktionspartner in einem protischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methylglykol oder Butan-1-ol, durch Erhitzen am Rückfluß umgesetzt werden und/oder die Umsetzung reaktionsträger Verbindungen der allgemeinen Formel XVI zwischen 100 und 150 °C, gegebenenfalls im Vakuum, vorgenommen wird.

5

7. Verfahren nach den Ansprüchen 3(D) und 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVII zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Natronlauge einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 mol/l und vorzugsweise 0,25 mol/l, gegebenenfalls unter mechanischem Rühren oder Schütteln, vorgenommen wird.

10

8. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel II nach Anspruch 2 sowie inerte, pharmazeutisch geeignete Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

15

9. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion und/oder sein Tautomer und/oder pharmazeutisch geeignete Salze dieser Verbindungen als Wirkstoffe.

10. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen nach den Ansprüchen 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 bzw. eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel II nach Anspruch 2 mit inerten, pharmazeutisch üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in an sich bekannter Weise in eine für die medizinische Verabfolgung geeignete Darreichungsform, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Lösungen oder Ampullen, bringt.

20

11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II nach den Ansprüchen 1 bzw. 2 zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen zur Behandlung von Immunerkrankungen, insbesondere zur Erzielung einer immunstimulierenden und/oder immunrestaurativen Wirkung, und/oder zur Behandlung von Virusinfekten, insbesondere zur Erzielung einer antiviralen Wirkung, in der Human- und Veterinärmedizin.

25

30

35

40

45

50

55



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 10 6519

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 7, no. 6, 1970, Seiten 1337 - 1345; R.L. JACOBS: "The Synthesis of o-Amino-N-substituted Benzamides and 3-Substituted 2,4[1H,3H]-Quinazolinediones from Isatoic Anhydride"	1-3	C 07 D 239/96 A 61 K 31/505
A	GB-A-1 063 894 (MILES LABORATORIES INC.) * Seite 1, Zeile 6 bis Seite 2, Zeile 2 [Reaktionsschema]*	1,3	
A	DE-A-1 934 037 (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AG) * Ansprüche *	1,3	
A	DE-A-3 311 925 (MAKHTESHIM CHEMICAL WORKS LTD.) * Ansprüche 1, 3 *	1,2	
A	PHARMAZIE, vol. 31, no. 9, 1976, Seiten 601 - 603; M.I. EL-ASHMAWI et al.: "Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxoquinazoline Derivatives for Pharmacological Study" * Seite 601 *	1	
A,D	HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 50, no. 5, 1967, Seiten 1440 - 1452; E. CHERBULIEZ et al.: "148. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXV[1]. Amines, amino-alcools et aminoacyl-monoesters ..." * Seite 1441, Verbindung Vla *	3	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.5) C 07 D 239/00
A	EP-A-0 219 259 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) * Spalten 3, 4, Verbindung IV *	3	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenart	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	23 Juli 91	HASS C V F	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument	
X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	